

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2005 年 8 月 11 日 (11.08.2005)

PCT

(10) 国際公開番号  
**WO 2005/072066 A3**

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: **C07D 491/107**, A61K 31/4166, A61P 27/02, 3/10, A01K 67/00, G01N 33/50, 33/15

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/001187

(22) 国際出願日: 2005 年 1 月 28 日 (28.01.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2004-022547 2004 年 1 月 30 日 (30.01.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社  
三和化学研究所 (SANWA KAGAKU KENKYUSHO  
CO., LTD.) [JP/JP]; 〒4618631 愛知県名古屋市東区東  
外堀町 3 5 番地 Aichi (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 加藤 憲明 (KATO,

Noriaki) [JP/JP]; 〒4618631 愛知県名古屋市東区東外堀町 3 5 番地 株式会社三和化学研究所内 Aichi (JP). 長野 弘 (NAGANO, Hiroshi) [JP/JP]; 〒4618631 愛知県名古屋市東区東外堀町 3 5 番地 株式会社三和化学研究所内 Aichi (JP). 谷古 香 (TANIKO, Kaori) [JP/JP]; 〒4618631 愛知県名古屋市東区東外堀町 3 5 番地 株式会社三和化学研究所内 Aichi (JP). 城森 孝仁 (JOMORI, Takahito) [JP/JP]; 〒4618631 愛知県名古屋市東区東外堀町 3 5 番地 株式会社三和化学研究所内 Aichi (JP).

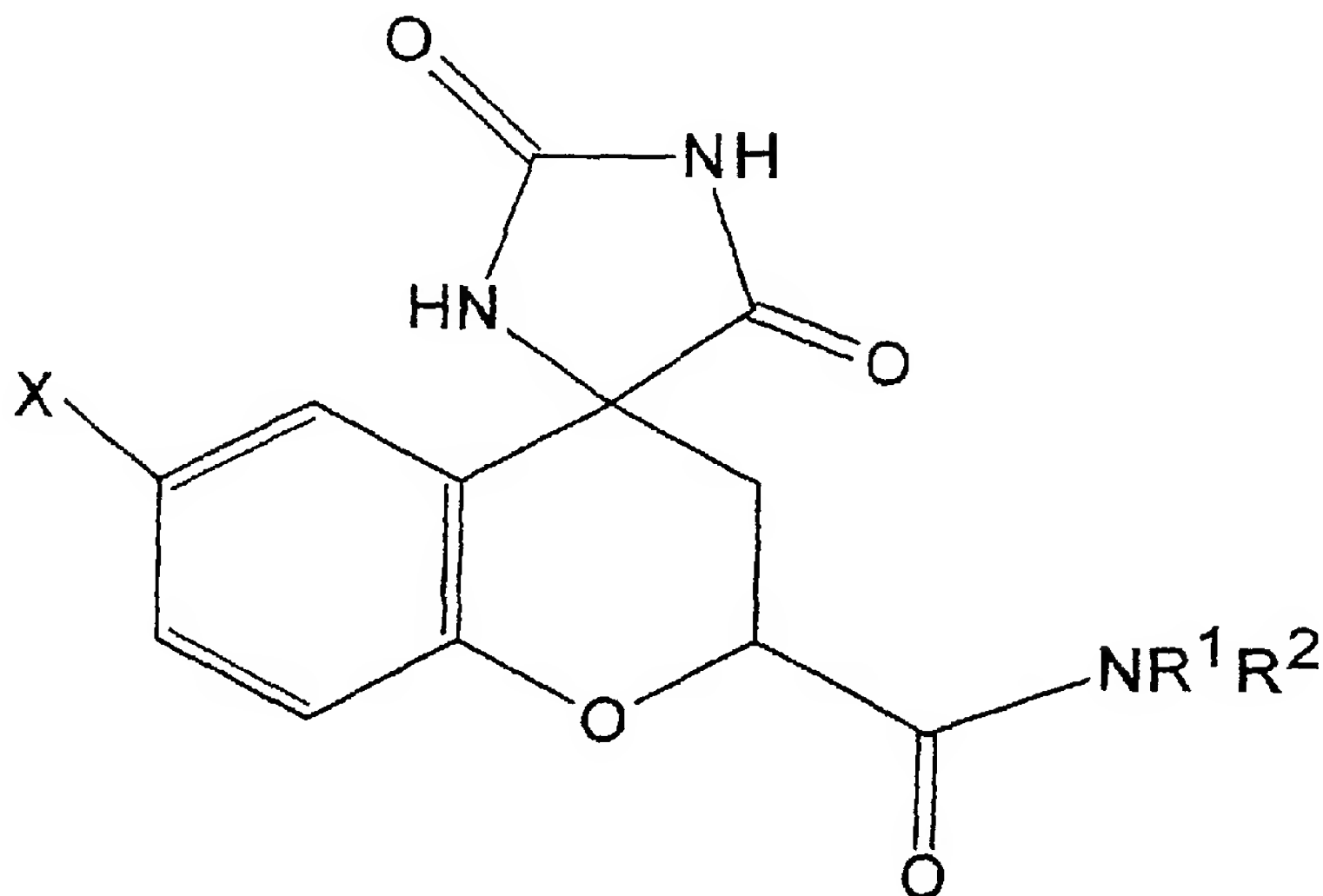
(74) 代理人: 小林 洋平 (KOBAYASHI, Youhei); 〒5110068 三重県桑名市中央町 4 丁目 4 4 番地ウインズビル 2 階ケーワイ国際特許事務所 Mie (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,

[続葉有]

(54) Title: PREVENTIVE OR THERAPEUTIC AGENT FOR DIABETIC MACULOPATHY

(54) 発明の名称: 糖尿病黄斑症の予防又は治療剤



(57) Abstract: [PROBLEMS] To provide a preventive or therapeutic agent for diabetic maculopathy that exhibits efficacy through a mechanism different from that of existing medicines and that can be taken for a prolonged period of time. [MEANS FOR SOLVING PROBLEMS] There is provided a preventive or therapeutic agent for diabetic maculopathy, comprising as an active ingredient a compound of the general formula: (wherein X is a halogen or hydrogen atom; and R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> simultaneously or separately represent a hydrogen atom and unsubstituted or substituted C<sub>1-6</sub> alkyls, or alternatively R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> together cooperate with a nitrogen atom, or further with another nitrogen atom or oxygen atom to represent a 5 to 6-membered heterocycle). As a particularly preferred compound, there can be mentioned (2S,4S)-6-fluoro-2',5'-dioxospiro[chroman-4,4'-imidazolidine]-2-carboxamide. Moreover, there is provided a model animal for diabetic maculopathy having edema developed in the neuroepithelial layer of retina or macula lutea by subjecting a diabetic animal to intraocular ischemia/re-perfusion treatment.

[続葉有]

WO 2005/072066 A3



NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

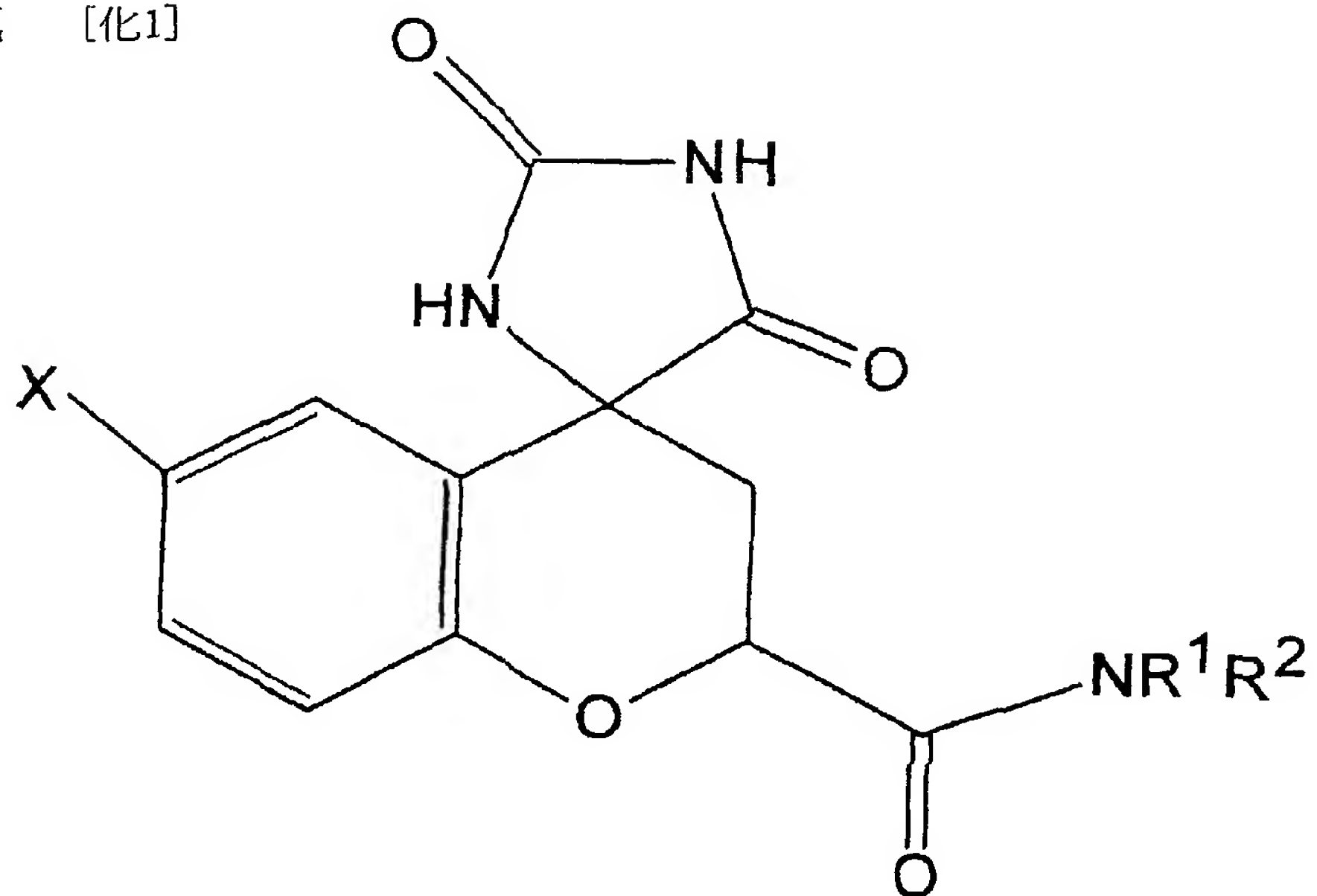
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),

(88) 国際調査報告書の公開日: 2005 年 10 月 6 日

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

本発明は、一般式 [化1]



(式中、Xはハロゲン又は水素原子を意味し、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、同時に或いは別々に、水素原子、置換されていてもよいC 1-6 アルキル基を示すか、又は、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>は一緒に窒素原子と共に或いは更に他の窒素原子又は酸素原子と共に5-6員の複素環を示す。)で示される化合物を有効成分とする、糖尿病黄斑症の予防又は治療剤である。中でも、化合物としては、(2S, 4S)-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[クロマン-4', 4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミドが好ましい。

本発明はまた、糖尿病動物に眼内虚血・再灌流処置を行い、網膜視細胞層又は黄斑部に浮腫を発現させた、糖尿病黄斑症のモデル動物、および係るモデル動物を利用した糖尿病黄斑症に対する薬物の評価方法を提供する。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/001187

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D491/107, A61K31/4166, A61P27/02, 3/10, A01K67/00,  
G01N33/50, 33/15

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D491/107, A61K31/4166, A61P27/02, 3/10, A01K67/00,  
G01N33/50, 33/15

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005  
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

BIOSIS (STN), CA (STN), MEDLINE (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Speicher, Metthew A. et al., Pharmacologic therapy for diabetic retinopathy, Expert Opin on Emerging Drugs, Vol.8, No.1, pages 239 to 250, 2003	1-4
Y	Masahiko Akita et al., Effects of and Aldose Reductase Inhibitor, SNK-860, on the Histopathological Changes of Retinal Tissues in a Streptozotocin-Induced Rat Model, Acta Med. Okayama, Vol.47, No.5, pages 299 to 304, 1993	1-4
Y	JP 7-242547 A (Sanwa Kagaku Kenkyusho Co., Ltd.), 19 September, 1995 (19.09.95), (Family: none)	1-4



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 June, 2005 (21.06.05)

Date of mailing of the international search report

12 July, 2005 (12.07.05)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/001187

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Irina G Obrosova et al., Aldose Reductase Inhibitor Fidarestat Prevents Retinal Oxidative Stress and Vascular Endothelial Growth Factor Overexpression in Streptozotocin-Diabetic Rats, Diabetes, Vol.52, No.3, pages 864 to 871, 2003	1-8
A	US 6479729 B1 (The Johns Hopkins University, Baltimore, MD USA), 12 November, 2002 (12.11.02), (Family: none)	5-8
A	Giebel, S.J. et al., Upregulation of Extracellular Proteinases and Angiopoietin 2 during Blood-Retinal-Barrier Alteration in the Diabetic Rat Model, ARVO Annual Meeting Abstract Search and Program Planner, Vol.2003, pp. abstract No.3903, 2003	5-8
A	Sima, J. et al., Angiostatin Decrease Vascular Leakage by Down-Regulating VEGF Expression, ARVO Annual Meeting Abstract Search and Program Planner, Vol.2003, pp. abstract No.363, 2003	5-8
A	JP 61-200991 A (Sanwa Kagaku Kenkyusho Co., Ltd.), 10 September, 1986 (10.09.86), (Family: none)	1-4
A	JP 3-72226 C2 (Sanwa Kagaku Kenkyusho Co., Ltd.), 18 November, 1991 (18.11.91), & US 4740517 A1 & EP 193415 A2	1-4
A	JP 8-231549 A (Sanwa Kagaku Kenkyusho Co., Ltd.), 10 September, 1996 (10.09.96), & EP 719556 A2	1-4

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/001187

## Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The invention of claim 1 relates to a prevention of or therapy for diabetic maculopathy, comprising a compound of specified chemical structure as an active ingredient. On the other hand, the invention of claim 5 relates to a model animal for diabetic maculopathy. Further, the invention of claim 9 relates to a method of assessing a medicine for diabetic maculopathy with the use of the model animal for diabetic maculopathy.

Consequently, there is no matter common to all the inventions of claims 1, 5 and 9. As there exists no other common matter considered as a special technical feature within the meaning of PCT Rule 13.2, second sentence, (continued to extra sheet)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☒ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.: 1 - 8
  
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

### Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/001187

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet (2)

no technical relationship within the meaning of PCT Rule 13 can be found among the different inventions.

Therefore, it is apparent that the inventions of claims 1, 5 and 9 do not satisfy the requirement of unity of invention.



## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D 491/107, A61K 31/4166, A61P 27/02, 3/10, A01K 67/00, G01N 33/50, 33/15

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D 491/107, A61K 31/4166, A61P 27/02, 3/10, A01K 67/00, G01N 33/50, 33/15

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

BIOSIS (STN), CA (STN), MEDLINE (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	Speicher, Matthew A., et al., Pharmacologic therapy for diabetic retinopathy, Expert Opinion on Emerging Drugs, Vol. 8, NO. 1, pp. 239-250, 2003	1-4
Y	Masahiko Akita et al., Effects of an Aldose Reductase Inhibitor, SNK-860, on the Histopathological Changes of Retinal Tissues in a Streptozotocin-Induced Rat Model, Acta Med. Okayama, Vol. 47, NO. 5, pp. 299-304, 1993	1-4

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献  
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

21.06.2005

国際調査報告の発送日

12.7.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

渡辺 仁

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

4P

8213

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 7-242547 A (株式会社三和化学研究所) 1995.09.19 (ファミリーなし)	1-4
A	Irina G Obrosova et al., Aldose Reductase Inhibitor Fidarestat Prevents Retinal Oxidative Stress and Vascular Endothelial Growth Factor Overexpression in Streptozotocin-Diabetic Rats, Diabetes, Vol. 52, NO. 3, pp. 864-871, 2003	1-8
A	US 6479729 B1 (The Johns Hopkins University, Baltimore, MD USA) 2002.11.12 (ファミリーなし)	5-8
A	Giebel, S.J. et al., Upregulation of Extracellular Proteinases and Angiopoietin 2 during Blood-Retinal-Barrier Alteration in the Diabetic Rat Model, ARVO Annual Meeting Abstract Search and Program Planner, Vol. 2003, pp. abstract No. 3903, 2003	5-8
A	Sima, J. et al., Angiostatin Decrease Vascular Leakage by Down-Regulating VEGF Expression, ARVO Annual Meeting Abstract Search and Program Planner, Vol. 2003, pp. abstract No. 363, 2003	5-8
A	JP 61-200991 A (株式会社三和化学研究所) 1986.09.10 (ファミリーなし)	1-4
A	JP 3-72226 C2 (株式会社三和化学研究所) 1991.11.18 & US 4740517 A1 & EP 193415 A2	1-4
A	JP 8-231549 A (株式会社三和化学研究所) 1996.09.10 & EP 719556 A2	1-4



## 第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1に係る発明は、特定の化学構造を有する化合物を有効成分とする糖尿病黄斑症の予防又は治療にかかるものである。一方、請求の範囲5に係る発明は、糖尿病黄斑症のモデル動物に係るものであり、また、請求の範囲9に係る発明は糖尿病黄斑症のモデル動物を用いた糖尿病黄斑症に対する薬物の評価方法に係るものである。

したがって、請求の範囲1、5及び9に係る発明すべてに共通の事項はない。PCT規則13.2の第2文の意味において特別な技術的特徴と考えられる他の共通の事項も存在しないので、それらの相違する発明の間にPCT規則13の意味における技術的な関連を見い出すことができない。

よって、請求の範囲1、5及び9に係る発明は発明の単一性を満たしていないことは明らかである。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。  
  
1-8
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☒ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。